

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-010716

(43)Date of publication of application : 18.01.1988

(51)Int.Cl.

A61K 9/06  
A61K 9/70  
A61K 31/135  
A61K 31/47

(21)Application number : 61-154201

(71)Applicant : TEIJIN LTD

(22)Date of filing : 02.07.1986

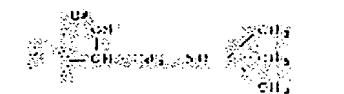
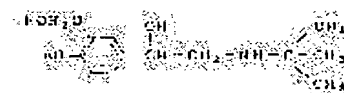
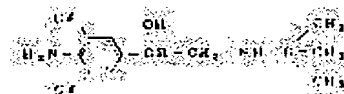
(72)Inventor : MAKINO YUJI  
MATSUKI HIDEO  
SUZUKI YOSHIKI

## (54) BETA-STIMULATION AGENT FOR EXTERNAL USE

## (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an agent for external use effective as a remedy for bronchial asthma, bronchitis, pulmonary emphysema, etc., and having low side effects, by mixing a  $\beta$ -stimulation agent such as clenbuterol, etc., to an external drug base by the aid of a dissolution assistant.

CONSTITUTION: The objective external agent is produced by adding a  $\beta$ -stimulation agent such as clenbuterol of formula I, salbutamol of formula II, procaterol of formula III, tulobuterol of formula IV, etc., to an external drug base by the aid of a dissolution assistant. The concentration of a  $\beta$ -stimulant in blood can be maintained at a definite level over a long period without causing temporary rise of the concentration by transcutaneously administering the agent. The external drug can be used in the form of ointment, gel ointment, cream, plaster, etc. The  $\beta$ -stimulant is added to a drug base such as white vaseline, paraffin, carboxyvinyl polymer, etc., by the aid of a dissolution assistant such as alcohol, N-methylpyrrolidone, etc.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-10716

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>

A 61 K 9/06  
9/70  
31/135  
31/47

識別記号

AAV  
ACV

庁内整理番号

G-6742-4C  
A-6742-4C  
7330-4C  
7252-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)1月18日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称  $\beta$ -刺激薬外用剤

⑯ 特 願 昭61-154201

⑰ 出 願 昭61(1986)7月2日

⑱ 発 明 者 牧 野 悠 治 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社生物医学研究所内

⑲ 発 明 者 松 木 秀 夫 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社生物医学研究所内

⑳ 発 明 者 鈴 木 嘉 樹 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社生物医学研究所内

㉑ 出 願 人 帝 人 株 式 会 社 大阪府大阪市東区南本町1丁目11番地

㉒ 代 理 人 弁 理 士 前 田 純 博

明 細 書

1. 発明の名称

$\beta$ -刺激薬外用剤

2. 特許請求の範囲

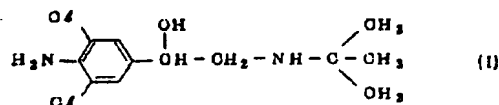
- 1  $\beta$ -刺激薬を有効成分として含有する外用剤。
- 2  $\beta$ -刺激薬がクレンプタロール、サルブタモール、プロカタロールまたはフロブタロールである特許請求の範囲第1項記載の外用剤。
- 3 外用剤に $\beta$ -刺激薬を溶解助剤を用いて含有せしめた外用剤である特許請求の範囲第1項又は第2項記載の外用剤。
- 4 溶解助剤が、アルコール類、グリコール類、脂肪酸エステル類、植物油類、炭酸プロピレン、またはN-メチルピロリドンである特許請求の範囲第3項記載の外用剤。
- 5 軟膏剤又はクリーム剤の形態にある特許請求の範囲第1項～第4項のいずれか1項記載の外用剤。

~~⑮ 外用剤~~

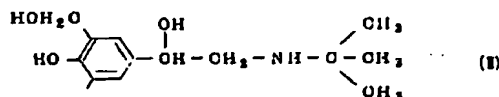
3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

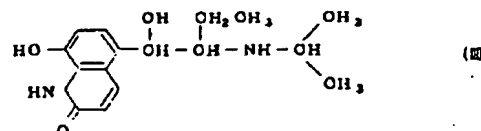
本発明は、気管喘息、慢性気管支炎、肺気腫等の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解に有効な外用剤に関する。更に詳しくは、クレンプタロール(式Ⅰ)



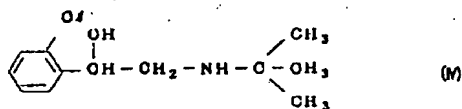
サルブタモール(式Ⅱ)



プロカタロール(式Ⅲ)



## ツロブテロール(式N)



などのβ-刺激薬を有効成分として含有する外用剤に關する。

## &lt;従来の技術&gt;

クレンブテロール、サルブタモール、プロカテロール、ツロブテロール等のβ-刺激薬は、選択的に気管支拡張作用を示すことから気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫等の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難などの諸症状の緩解に治療剤として使用されている。

クレンブテロールの製剤としては、錠剤が知られている。サルブタモールの製剤としては、錠剤、シロップ剤が知られている。プロカテロールの製剤としては、錠剤、顆粒剤、シロップ剤が知られている。ツロブテ

ロールの製剤としては、錠剤知られている。これは何れも、他の投与方法はまだ行ない、これらの薬物は、ヒトでは胃の吸収はいずれも良好であり、血中濃度もクレンブテロールでは約3.5時間と比較的に低い。したがって吸収性及び薬効の特長性からみるとこれらの薬物は良好な性質を示しているといえよう。しかし、これらの薬物は、心悸亢進、心拍数増加等の循環器系の副作用、振戦、頭痛、興奮、目まい等の精神神経系の副作用、あるいは、嘔気、食欲不振等の胃腸系副作用等が現われることが問題となっており、その原因が経口投与後の一時的な血中濃度の上昇と考えられている。

ロールの製剤としては、錠剤知られている。これは何れも、他の投与方法はまだ行ない、これらの薬物は、ヒトでは胃の吸収はいずれも良好であり、血中濃度もクレンブテロールでは約3.5時間と比較的に低い。したがって吸収性及び薬効の特長性からみるとこれらの薬物は良好な性質を示しているといえよう。しかし、これらの薬物は、心悸亢進、心拍数増加等の循環器系の副作用、振戦、頭痛、興奮、目まい等の精神神経系の副作用、あるいは、嘔気、食欲不振等の胃腸系副作用等が現われることが問題となっており、その原因が経口投与後の一時的な血中濃度の上昇と考えられている。

ロールの製剤としては、錠剤知られている。これは何れも、他の投与方法はまだ行ない、これらの薬物は、ヒトでは胃の吸収はいずれも良好であり、血中濃度もクレンブテロールでは約3.5時間と比較的に低い。したがって吸収性及び薬効の特長性からみるとこれらの薬物は良好な性質を示しているといえよう。しかし、これらの薬物は、心悸亢進、心拍数増加等の循環器系の副作用、振戦、頭痛、興奮、目まい等の精神神経系の副作用、あるいは、嘔気、食欲不振等の胃腸系副作用等が現われることが問題となっており、その原因が経口投与後の一時的な血中濃度の上昇と考えられている。

ロールの製剤としては、錠剤知られている。これは何れも、他の投与方法はまだ行ない、これらの薬物は、ヒトでは胃の吸収はいずれも良好であり、血中濃度もクレンブテロールでは約3.5時間と比較的に低い。したがって吸収性及び薬効の特長性からみるとこれらの薬物は良好な性質を示しているといえよう。しかし、これらの薬物は、心悸亢進、心拍数増加等の循環器系の副作用、振戦、頭痛、興奮、目まい等の精神神経系の副作用、あるいは、嘔気、食欲不振等の胃腸系副作用等が現われることが問題となっており、その原因が経口投与後の一時的な血中濃度の上昇と考えられている。

ロールの製剤としては、錠剤知られている。これは何れも、他の投与方法はまだ行ない、これらの薬物は、ヒトでは胃の吸収はいずれも良好であり、血中濃度もクレンブテロールでは約3.5時間と比較的に低い。したがって吸収性及び薬効の特長性からみるとこれらの薬物は良好な性質を示しているといえよう。しかし、これらの薬物は、心悸亢進、心拍数増加等の循環器系の副作用、振戦、頭痛、興奮、目まい等の精神神経系の副作用、あるいは、嘔気、食欲不振等の胃腸系副作用等が現われることが問題となっており、その原因が経口投与後の一時的な血中濃度の上昇と考えられている。

ロールの製剤としては、錠剤知られている。これは何れも、他の投与方法はまだ行ない、これらの薬物は、ヒトでは胃の吸収はいずれも良好であり、血中濃度もクレンブテロールでは約3.5時間と比較的に低い。したがって吸収性及び薬効の特長性からみるとこれらの薬物は良好な性質を示しているといえよう。しかし、これらの薬物は、心悸亢進、心拍数増加等の循環器系の副作用、振戦、頭痛、興奮、目まい等の精神神経系の副作用、あるいは、嘔気、食欲不振等の胃腸系副作用等が現われることが問題となっており、その原因が経口投与後の一時的な血中濃度の上昇と考えられている。

ロールの製剤としては、錠剤知られている。これは何れも、他の投与方法はまだ行ない、これらの薬物は、ヒトでは胃の吸収はいずれも良好であり、血中濃度もクレンブテロールでは約3.5時間と比較的に低い。したがって吸収性及び薬効の特長性からみるとこれらの薬物は良好な性質を示しているといえよう。しかし、これらの薬物は、心悸亢進、心拍数増加等の循環器系の副作用、振戦、頭痛、興奮、目まい等の精神神経系の副作用、あるいは、嘔気、食欲不振等の胃腸系副作用等が現われることが問題となっており、その原因が経口投与後の一時的な血中濃度の上昇と考えられている。

ロールの製剤としては、錠剤知られている。これは何れも、他の投与方法はまだ行ない、これらの薬物は、ヒトでは胃の吸収はいずれも良好であり、血中濃度もクレンブテロールでは約3.5時間と比較的に低い。したがって吸収性及び薬効の特長性からみるとこれらの薬物は良好な性質を示しているといえよう。しかし、これらの薬物は、心悸亢進、心拍数増加等の循環器系の副作用、振戦、頭痛、興奮、目まい等の精神神経系の副作用、あるいは、嘔気、食欲不振等の胃腸系副作用等が現われることが問題となっており、その原因が経口投与後の一時的な血中濃度の上昇と考えられている。

ロールの製剤としては、錠剤知られている。これは何れも、他の投与方法はまだ行ない、これらの薬物は、ヒトでは胃の吸収はいずれも良好であり、血中濃度もクレンブテロールでは約3.5時間と比較的に低い。したがって吸収性及び薬効の特長性からみるとこれらの薬物は良好な性質を示しているといえよう。しかし、これらの薬物は、心悸亢進、心拍数増加等の循環器系の副作用、振戦、頭痛、興奮、目まい等の精神神経系の副作用、あるいは、嘔気、食欲不振等の胃腸系副作用等が現われることが問題となっており、その原因が経口投与後の一時的な血中濃度の上昇と考えられている。

ロールの製剤としては、錠剤知られている。これは何れも、他の投与方法はまだ行ない、これらの薬物は、ヒトでは胃の吸収はいずれも良好であり、血中濃度もクレンブテロールでは約3.5時間と比較的に低い。したがって吸収性及び薬効の特長性からみるとこれらの薬物は良好な性質を示しているといえよう。しかし、これらの薬物は、心悸亢進、心拍数増加等の循環器系の副作用、振戦、頭痛、興奮、目まい等の精神神経系の副作用、あるいは、嘔気、食欲不振等の胃腸系副作用等が現われることが問題となっており、その原因が経口投与後の一時的な血中濃度の上昇と考えられている。

ロールの製剤としては、錠剤知られている。これは何れも、他の投与方法はまだ行ない、これらの薬物は、ヒトでは胃の吸収はいずれも良好であり、血中濃度もクレンブテロールでは約3.5時間と比較的に低い。したがって吸収性及び薬効の特長性からみるとこれらの薬物は良好な性質を示しているといえよう。しかし、これらの薬物は、心悸亢進、心拍数増加等の循環器系の副作用、振戦、頭痛、興奮、目まい等の精神神経系の副作用、あるいは、嘔気、食欲不振等の胃腸系副作用等が現われることが問題となっており、その原因が経口投与後の一時的な血中濃度の上昇と考えられている。

ロールの製剤としては、錠剤知られている。これは何れも、他の投与方法はまだ行ない、これらの薬物は、ヒトでは胃の吸収はいずれも良好であり、血中濃度もクレンブテロールでは約3.5時間と比較的に低い。したがって吸収性及び薬効の特長性からみるとこれらの薬物は良好な性質を示しているといえよう。しかし、これらの薬物は、心悸亢進、心拍数増加等の循環器系の副作用、振戦、頭痛、興奮、目まい等の精神神経系の副作用、あるいは、嘔気、食欲不振等の胃腸系副作用等が現われることが問題となっており、その原因が経口投与後の一時的な血中濃度の上昇と考えられている。

ロールの製剤としては、錠剤知られている。これは何れも、他の投与方法はまだ行ない、これらの薬物は、ヒトでは胃の吸収はいずれも良好であり、血中濃度もクレンブテロールでは約3.5時間と比較的に低い。したがって吸収性及び薬効の特長性からみるとこれらの薬物は良好な性質を示しているといえよう。しかし、これらの薬物は、心悸亢進、心拍数増加等の循環器系の副作用、振戦、頭痛、興奮、目まい等の精神神経系の副作用、あるいは、嘔気、食欲不振等の胃腸系副作用等が現われることが問題となっており、その原因が経口投与後の一時的な血中濃度の上昇と考えられている。

ロールの製剤としては、錠剤知られている。これは何れも、他の投与方法はまだ行ない、これらの薬物は、ヒトでは胃の吸収はいずれも良好であり、血中濃度もクレンブテロールでは約3.5時間と比較的に低い。したがって吸収性及び薬効の特長性からみるとこれらの薬物は良好な性質を示しているといえよう。しかし、これらの薬物は、心悸亢進、心拍数増加等の循環器系の副作用、振戦、頭痛、興奮、目まい等の精神神経系の副作用、あるいは、嘔気、食欲不振等の胃腸系副作用等が現われることが問題となっており、その原因が経口投与後の一時的な血中濃度の上昇と考えられている。

ロールの製剤としては、錠剤知られている。これは何れも、他の投与方法はまだ行ない、これらの薬物は、ヒトでは胃の吸収はいずれも良好であり、血中濃度もクレンブテロールでは約3.5時間と比較的に低い。したがって吸収性及び薬効の特長性からみるとこれらの薬物は良好な性質を示しているといえよう。しかし、これらの薬物は、心悸亢進、心拍数増加等の循環器系の副作用、振戦、頭痛、興奮、目まい等の精神神経系の副作用、あるいは、嘔気、食欲不振等の胃腸系副作用等が現われることが問題となっており、その原因が経口投与後の一時的な血中濃度の上昇と考えられている。

ロールの製剤としては、錠剤知られている。これは何れも、他の投与方法はまだ行ない、これらの薬物は、ヒトでは胃の吸収はいずれも良好であり、血中濃度もクレンブテロールでは約3.5時間と比較的に低い。したがって吸収性及び薬効の特長性からみるとこれらの薬物は良好な性質を示しているといえよう。しかし、これらの薬物は、心悸亢進、心拍数増加等の循環器系の副作用、振戦、頭痛、興奮、目まい等の精神神経系の副作用、あるいは、嘔気、食欲不振等の胃腸系副作用等が現われることが問題となっており、その原因が経口投与後の一時的な血中濃度の上昇と考えられている。

## &lt;発明が解決しようとする問題点&gt;

本発明者らは、これらの化合物のかかる欠点を解決した製剤を提供せんと鋭意研究した結果、上記化合物が経皮的に吸収されること並びに外用で投与すると血中濃度が一時的に

## &lt;問題点を解決するための手段&gt;

上昇するようなことはみられず一定範囲内に長時間血中濃度が維持されることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、β-刺激薬を有効成分として含有する外用剤を提供するものである。本発明者らは、一般的に軟膏剤の製法として行なわれている白色ワセリン等の基剤中に粉末状のクレンブテロール、サルブタモール、プロカテロール、ツロブテロールを練り込む方法により調製した外用剤からのこれらの薬物の経皮吸収は低い、製剤が皮膚に所定期間確実に留着していること、基剤と薬物との間に適度な相溶性を有することなどの条件が満たされれば、クレンブテロール、サルブタモール、プロカテロール、ツロブテロールは皮膚から吸収され、薬効が持続し、かつ血中濃度が長時間持続し、一時的に上昇しないことを見出した。

本発明の外用剤の活性成分としては、β-刺激薬が使用され、例えば、クレンブテロール、サルブタモール、プロカテロール、ツロブテロールなどが挙げられる。

本発明の外用剤は、外用基剤にβ-刺激薬を溶解助剤を用いて含有せしめ、公知の方法によつて各種の剤型とすることによつて製造される。

また、β-刺激薬、溶解助剤、基剤のほか必要に応じて吸収促進剤を加えることもできる。

本発明の外用剤は、軟膏剤、ゲル軟膏剤、クリーム剤、貼付剤等の形態に製造できる。

本発明に用いられる基剤としては、一般に外用剤に使用されている軟膏基剤、ゲル軟膏基剤、液剤基剤及び貼付剤基剤、例えば、白色ワセリン、パラフィン、ラノリン、ワックス、マクロゴール、カルボキシビニルポリマー、天然ゴム系粘着剤、アクリル酸エステル-アクリル酸共重合体からなる粘着剤等を

使用できる。

本発明に用いられる溶解助剤としては、主薬を溶解し、経皮吸収を促進するものが使用され、例えば、エタノール、イソプロパノール、ベンジルアルコール等のアルコール類；プロピレングリコール、エチレングリコール等のグリコール類；炭酸プロピレン；乳酸エチル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、ミリスチン酸イソプロピル、トリアセチン等の脂肪酸エステル類；ユーカリ油等の植物油類；N-メチルピロリドン等があげられる。これらの化合物は単独で又は2種以上の混合物として用いることができる。

本発明に用いられる吸収促進剤としては、ビログルタミン酸ドデシルエステル等のビログルタミン酸エステル類等があげられる。

クレンプテロール、サルブタモール、プロカテロール、ツロブテロール等のβ-刺激薬の外用基剤中の含有量は広い範囲において選択できるが、通常、経口投与での一日必要量

の1.0～100.0倍量、特に1.0～20.0倍量になるようにするのが望ましい。

これらの薬物は、通常塩酸塩あるいは硫酸塩として提供されるが、本発明の外用剤中ではこれらの無機酸塩のままでもよいし、あるいは遊離塩基としてもよい。

溶解助剤の外用基剤中の含有量も広い範囲において選択できるが、通常、外用基剤の1.0～80.0重量部、特に1.0～25.0重量部になるようにするのが望ましい。

吸収促進剤の外用基剤中の含有量は通常外用基剤中の0.1～20.0部、特に0.1～10.0部になるようにするのが望ましい。

#### <発明の効果>

本発明の外用剤によれば、クレンプテロール、サルブタモール、プロカテロール、ツロブテロール等のβ-刺激薬を経皮吸収させることにより、副作用の少ない気管支拡張剤の新たな剤形を提供するものであり、その意義は大きい。

#### <実施例>

以下に本発明を実施例により更に詳細に説明する。

##### 実施例 1

塩酸クレンプテロール0.1mgをとり、アジピン酸ジイソプロピル50mg中に溶解し、該溶液を白色ワセリン950mgに均一に混合して軟膏剤を得た。

##### 実施例 2

加熱溶解したマイクロクリスタリンワックス100mg及びパラフィン200mgに白色ワセリン90mgを加えた混合物に塩酸サルブタモール10mgのシリスチン酸イソプロピル600mg溶液を添加し、らい潰して軟膏剤をえた。

##### 実施例 3

塩酸プロカテロール5mgをエタノール40g及びプロピレングリコール10gに溶解した。

それに、カルボキシビニルポリマー（ハイビスワコー104）を精製水20gに懸濁させた液を加え攪拌した。次にジイソプロパノールアミン1.1gを精製水10gに溶解せしめたものを更に加え全量100gになるまで精製水を加えてゲル軟膏を製した。

##### 実施例 4

ツロブテロール0.3g、セバシン酸ジエチル10.0gポリビニルアルコール5.0gをエチルヘキシルアクリレート-メタアクリル酸メチル共重合体（固型分60%）140gと混合し、これを綿布上に展延し乾燥造膜させ貼付剤とした。

##### 実施例 5

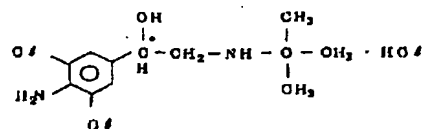
実施例3の方法に従い、塩酸プロカテロールのかわりに140-クレンプテロール（塩酸塩）（次記式参照）を含有するゲル軟膏を調製した。クレンプテロール濃度は40mg/100mgとな

るようにした。

ラット(体重約200g)の腹部を電気バリカンでかり直径4mmの円内に上記の軟膏100mgを塗った。一定時間後にラット尾部だけ採血し、血中のクレンプタールの濃度をシンチレーションカウンターにて測定した。

同時に対照として140-クレンプタール(塩酸塩)を、生理食塩水で希釈した液をラットに腹腔腔口投与して、一定時間後に尾部から採血し、血中のクレンプタールの濃度をシンチレーションカウンターにて測定した。なお、この時の投与量は40μg/匹となるように設定した。

得られた結果を表に示す。本発明の外用剤からの吸収が対照と比較して持続的であり、かつ突出したピークを示さないことがわかる。



・：置換位置

表 1 換

		血中のクレンプタールの濃度 (ng/ml)				
		30分	1時間	3時間	12時間	24時間
対照	経口 ラット 剤1(210g)	21	40	13	7	4
	剤2(200g)	15	33	7	4	4
実施例5	外用 ラット 剤3(195g)	7	15	17	13	13
	剤4(200g)	10	14	16	11	14

特許出願人 帝人株式会社  
代理人 弁理士 前田 純 博

